



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN DE RECOMENDACIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 009-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 SEGUIMIENTO DE PACIENTES SOBREVIVIENTES AL CÁNCER DE MAMA ESTADIO CLINICO III

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Francis Janice Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Jesús Philco Salas – Jefe de Servicio de Oncología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.
6. Wilhelm Eduardo Valdivia Apaza – Médico residente en oncología, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los procedimientos indicados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de mama estadio clínico III. Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 009-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	American Cancer Society
AE	Atención especializada
AP	Atención primaria
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CT	Tomografía Computarizada
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EC	Estadio clinico
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GPC	Guías de Práctica Clínica
MA	Meta Análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute of Care and Health Excellence
RMN	Resonancia Magnética
RS	Revisiones Sistemáticas
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica



CONTENIDO

I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
III. METODOLOGÍA	8
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	8
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.....	11
IV. RESULTADOS.....	12
A. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	12
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES.....	21
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22
ANEXO 1: RECOMENDACIONES DEL PROCESO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES A CÁNCER DE MAMA EC III.....	23



I. RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes: El Seguro Social de Salud-EsSalud no cuenta con guías de práctica clínica estandarizadas ni pautas establecidas a nivel nacional con respecto al seguimiento de pacientes oncológicos. Así el objetivo del presente dictamen es establecer pautas y recomendaciones de seguimiento de la recurrencia de cáncer de mama EC III en pacientes libres de enfermedad que hayan culminado sus tratamientos primarios y hormonales. Este escenario no incluye a los pacientes que deban realizarse pruebas de diagnóstico o seguimiento de hallazgos, ya que ese escenario corresponde al de tratamiento de la enfermedad, más no de un seguimiento de pacientes curados.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en la base de datos PubMed-Medline, publicadas en los últimos cinco años, sin restricción de idioma hasta noviembre del 2017. Se realizó una búsqueda manual en las páginas de las organizaciones dedicadas a la investigación en cáncer de mama a nivel internacional.

Resultados: Se encontraron cinco guías de práctica clínica (DKG 2017, NCCN 2016, ASCO 2013, ACS 2016, SEOM 2017). Las recomendaciones de seguimiento de la neoplasia en cáncer de mama son independientes del estadio clínico. En nuestro contexto nacional de la seguridad social, existen retos y limitaciones con respecto al seguimiento de la recurrencia de la enfermedad.

Conclusión: La revisión de la evidencia científica denota una alta variabilidad en recomendaciones en los documentos revisados. Los resultados fueron presentados y deliberados con el grupo de expertos con lo cual se elaboraron las recomendaciones planteadas en el Anexo 1.



II. INTRODUCCIÓN

En el Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, seguimiento en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama estadio clínico I, se describieron la epidemiología y características generales del cáncer de mama, y se recabó la evidencia científica en GPC con respecto al seguimiento de pacientes oncológicas que hayan sobrevivido a la etapa temprana de cáncer de mama en su estadio clínico I (EC I). Posteriormente, se publicó el Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, seguimiento en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama estadio clínico II, en el que se evaluaron las recomendaciones de seguimiento de pacientes oncológicos que hayan sobrevivido a un cáncer de mama en su estadio clínico II (EC II). El presente dictamen, propone recoger la evidencia disponible con respecto al seguimiento de las pacientes con cáncer de mama estadio clínico III (EC III).

En la GPC de la Red Comprehensiva Nacional del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos se definen las características del estadio clínico III del cáncer de mama según el tipo y tamaño del tumor¹, la extensión a los nódulos regionales² y la presencia de metástasis³. El estadio III se subdivide en dos tipos: El estadio IIIA (T0-T3, N1-N2, M0) no compromete la piel de la mama ni la pared torácica; este estadio de la neoplasia se caracteriza por presentar tumores intramamarios de tamaño variable según el tipo. Mientras tanto el estadio IIIB (T4, N0-N2, M0) comprende un cáncer con compromiso en la piel, pared torácica o ambos. Algunos tumores de estadio IIIB se han extendido a nódulos próximos (ver pie de página). El último subtipo de este estadio es el IIIC (Cualquier T, N3, M0) el cual indica un cáncer que se ha extendido. (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017).

Se realizó una búsqueda sistemática de recomendaciones en GPC, así como políticas de cobertura de gobiernos extranjeros con respecto al seguimiento en cáncer de mama en su estadio clínico EC III, en pacientes curadas o libres de enfermedad que hayan culminado su terapia definitiva, así como el tratamiento hormonal. Es importante enfatizar que el objetivo del presente dictamen, es establecer las pautas y recomendaciones de seguimiento únicamente en pacientes sobrevivientes de un cáncer de mama EC III, es decir que se encuentren libres de enfermedad que hayan culminado

¹ (T): Clasificación de tumor primario. T0=No hay evidencia de tumor primario; T1= Tumor ≤20mm o menos; T2= Tumor > 20 mm pero ≤ 50mm; T3= Tumor >50mm; T4= Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceras o nódulos dérmicos).

² (N): Clasificación de nódulos regionales. N0= No hay metástasis en nódulos regionales linfáticos; N1=Metástasis movable a nivel ipsilateral I, II nódulos axilares linfáticos; N2=Metástasis a nivel ipsilateral I, nivel II los nódulos axilares linfáticos se encuentran clínicamente fijos, o nódulos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en la ausencia de metástasis en nódulos axilares linfáticos clínicamente evidente; N3=Metástasis en nódulos linfáticos ipsilaterales infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin nivel I, nivel II con compromiso de nódulos axilares linfáticos o en nódulos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente con evidencia clínica de nivel I: o en metástasis en nódulos linfáticos ipsilaterales infraclaviculares con o sin compromiso de nódulo linfático axilar o mamario interno.

³ (M): Clasificación de Metástasis. M0= No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.

su terapia definitiva, así como el tratamiento hormonal. Este escenario no incluye a aquellos pacientes que deban realizarse pruebas de diagnóstico o seguimiento de hallazgos, ya que ese escenario corresponde al de tratamiento de la enfermedad, más no de un seguimiento de pacientes sobrevivientes o curados.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de la literatura para identificar guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) referentes al seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de mama estadio III.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- World Health Organization (WHO)
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
- Scottish Medicines Consortium (SMC)
- Haute Autorité de Santé (HAS)

Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en oncología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- American Society for Clinical Oncology (ASCO)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
- National Breast and Ovarian Cancer Centre's (NBOCC's)

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica publicadas en los últimos 5 años, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

Finalmente, se buscaron políticas o decisiones de cobertura en los sitios web de los sistemas de salud (públicos y/o privados) de Brasil, Colombia, Chile, Argentina, México, EE. UU., Canadá, Reino Unido, Alemania y Australia, referentes al seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer renal estadio III.

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder al objetivo del presente dictamen, se emplearon términos MeSH y/o términos generales de lenguaje libre para cada una de las bases de datos. Las estrategias de búsquedas junto



con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica, se describen a continuación:

Estrategia de búsqueda en PubMed

Search	PubMed	Items found
	Fecha: 07/11/2017	
#04	(((((“Breast Neoplasms”[Mesh] OR mammary cancer*[tiab] OR breast tumor*[tiab] OR breast carcinoma*[tiab] OR “breast malignant tumor”[tiab] OR human mammary carcinoma*[tiab] OR human mammary neoplasm*[tiab] OR “cancer of the breast”[tiab]))) AND ((Guideline [pt] OR Practice Guideline [pt] OR Guideline* [ti] OR Guideline* [tiab]))) Filters: Publication date from 2014/11/22 to 2017/11/23	1098
#03	#01 and #02	5055
#02	Guideline [pt] OR Practice Guideline [pt] OR Guideline* [ti] OR Guideline* [tiab]	286450
#01	“Breast Neoplasms”[Mesh] OR mammary cancer*[tiab] OR breast tumor*[tiab] OR breast carcinoma*[tiab] OR “breast malignant tumor”[tiab] OR human mammary carcinoma*[tiab] OR human mammary neoplasm*[tiab] OR “cancer of the breast”[tiab]	267715

Adicionalmente a la estrategia de búsqueda principal presentada, se realizó una búsqueda específica de estudios que hayan evaluado la eficacia de las pruebas de rutina (e.g. tests de laboratorio, imágenes, y marcadores tumorales) en el seguimiento de la recurrencia del cáncer de mama. Se empleó asimismo la base de datos PubMed (15 de enero 2018) usando los términos MeSH “*follow-up*”, “*decentralized follow-up*”, “*routine clinical visits*”, “*postoperative surveillance*”, y “*follow-up studies*”, y de esta forma, asegurar la identificación e inclusión de todos los estudios disponibles concernientes a este tipo de pruebas específicas:

Search	PubMed	Items found
	Fecha: 17/01/2018 Búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis	
#05	Filters: published in the last 5 years	431
#04	(((((“Breast Neoplasms”[Mesh]) OR ((mammar*[tiab] OR breast[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab] OR malignancy[tiab]))) AND systematic[tiab] AND (((“Cancer Antigen 15-3”[tiab] OR “CA15-3”[tiab] OR “Carcinoembryonic Antigen” OR “CEA”[tiab] OR “Cancer	963

	Antigen 125"[tiab] OR "CA125"[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance*[tiab] OR "routine clinical visits"[tiab]))	
#03	("Cancer Antigen 15-3"[tiab] OR "CA15-3"[tiab] OR "Carcinoembryonic Antigen" OR "CEA"[tiab] OR "Cancer Antigen 125"[tiab] OR "CA125"[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance*[tiab] OR "routine clinical visits"[tiab]))	968346
#02	systematic[sb]	349366
#01	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((mammar*[tiab] OR breast[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab] OR malignancy[tiab])))	365090



Search	PubMed	Items found
	Fecha: 17/01/2018 Búsqueda de estudios primarios	
#05	Filters: published in the last 5 years	4875
#04	((((("Cancer Antigen 15-3"[tiab] OR "CA15-3"[tiab] OR "Carcinoembryonic Antigen" OR "CEA"[tiab] OR "Cancer Antigen 125"[tiab] OR "CA125"[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance*[tiab] OR "routine clinical visits"[tiab]))) AND (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((mammar*[tiab] OR breast[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab] OR malignancy[tiab])))) AND (((cohort studies[MeSH Terms] OR follow-up studies[MeSH Terms] OR prospective studies[MeSH Terms] OR risk factors[MeSH Terms] OR cohort[Title/Abstract] OR multivariate[tiab] OR observational study[Publication Type]))))	17172
#03	("Cancer Antigen 15-3"[tiab] OR "CA15-3"[tiab] OR "Carcinoembryonic Antigen" OR "CEA"[tiab] OR "Cancer Antigen 125"[tiab] OR "CA125"[tiab] OR follow-up[tiab] OR surveillance*[tiab] OR "routine clinical visits"[tiab]))	968346
#02	((cohort studies[MeSH Terms] OR follow-up studies[MeSH Terms] OR prospective studies[MeSH Terms] OR risk factors[MeSH Terms] OR cohort[Title/Abstract] OR multivariate[tiab] OR observational study[Publication Type]))	2479324
#01	((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ((mammar*[tiab] OR breast[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab] OR malignancy[tiab])))	365090

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La selección bibliográfica se limitó a GPC publicadas en los últimos cinco años de acuerdo con el objetivo del dictamen. Adicionalmente, se priorizaron las PC o decisiones de cobertura que hayan establecido condiciones y/o criterios desde la perspectiva del financiador de salud para el seguimiento de paciente sobrevivientes al cáncer de mama estadio III.



IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática en Pubmed-Medline identificó 1090 registros con los términos MeSH. Según la lectura rápida de títulos y abstractos, se excluyeron estudios por tipo de publicación incorrecta, desenlace incorrecto, y año de publicación (mayor a cinco años). Adicionalmente, la búsqueda manual de GPC en páginas de sociedades especializadas en oncología identificó siete guías, de las cuales se seleccionaron cinco para la descripción y evaluación de la evidencia.



Los resultados fueron presentados y deliberados con el grupo de expertos para seleccionar y elaborar las recomendaciones plateadas en el Anexo 1. En las reuniones se contó con la participación de cinco médicos especialistas y residentes en oncología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.



A continuación, se describen las guías de práctica clínica encontradas que responden las preguntas de seguimiento planteadas anteriormente. No se encontraron guías que establezcan recomendaciones por estadios de cáncer de mama (ej.: EC I, II o III). Las guías, hablan de un seguimiento de la neoplasia en general independientemente del estadio clínico.



A. GUIAS DE PRACTICA CLINICA

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2017 – Konsultationsfassung S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms

El programa de guías oncológicas de la guía de la sociedad alemana del cáncer (DKG por sus siglas en alemán), realizó su última actualización para recomendaciones con respecto a detección temprana, diagnóstico, terapia y seguimiento del cáncer de mama en el año 2017. La definición de seguimiento para esta guía comprende evaluaciones locoregionales, por ejemplo, carcinoma mamario intramamario recidivo y contralateral, estudios de metástasis a distancia y el seguimiento de terapias de larga duración debido a la variación del esquema de tratamiento final al término de la terapia locoregional. El enfoque es crear un seguimiento individualizado adaptado a los diferentes factores de riesgo de recurrencia. Los autores indican que el concepto actual de seguimiento llevado a cabo en la práctica clínica a nivel internacional es una orientación para lo que corresponde a un seguimiento adecuado, sin embargo, éste debería ser adaptado específicamente a las situaciones sintomáticas individuales y factores de riesgo de las pacientes afectadas.

Así, los autores reportan que si bien las decisiones sobre la terapia de elección son basadas en la clasificación de factores riesgo (ej.: edad, factores de crecimiento de receptores, receptores de hormona esteroideas), no existen estudios validados de gran magnitud que hayan evaluado el seguimiento según los factores riesgo de recurrencia.

La guía menciona que un tiempo de seguimiento de cinco años no es suficiente, sobretodo tomando en cuenta los diferentes escenarios de en cada paciente y los diferentes factores de riesgo. En contraparte, los autores no dejan de mencionar que, a la vez, el tiempo de seguimiento se ha incrementado de 5 a 10 años sin fundamento directo de estudios científicos. Según la guía, no se encuentran disponibles nuevos estudios prospectivos aleatorizados que tomen en consideración los diferentes riesgos, que sean adaptados a los nuevos esquemas de seguimiento y que integren los nuevos métodos diagnósticos.

Dado el contexto, los investigadores contemplaron las siguientes recomendaciones para el seguimiento de cáncer de mama general, incluyendo los estudios de referencia que respaldan sus decisiones en consenso con niveles de evidencia (según Oxford Centre for Evidence-based Medicine v.2009) y grados de recomendación (establecido por su propio consenso de expertos).



1. Evaluaciones locoregionales/intramamarias del carcinoma mamario con recidiva contralateral:

- El examen físico de la mama, así como de los ganglios linfáticos locoregionales es una parte central de la evaluación de seguimiento. *La mamografía debe realizarse una vez al año, así como una ecografía mamaria complementaria de buena calidad según la disponibilidad (Grado de recomendación B⁴; Nivel de evidencia 2c⁵; consenso fuerte⁶).* La evidencia que respalda esta recomendación es provista por los estudios de Riebe et al., 2007 y Wojcinski et al., 2011 referenciados por los autores de la guía.
- El momento en el cual se empieza con la primera mamografía de seguimiento depende del tipo de la radioterapia recibida (ej.: intraoperatoria, braquiterapia postoperatoria) y de los hallazgos en la mama.
- El área postoperatoria y de radioterapia cuenta con alteraciones en el tejido mamario, las cuales son difíciles de distinguir de una nueva neoplasia, por lo que los intervalos de tiempo en los cuales se realizan las mamografías y ecografías del área afectada pueden ser más cortos.
- *La ecografía de mama debe realizarse únicamente como examen complementario a la mamografía, más no es mandatorio (Grado de recomendación B¹; Nivel de evidencia 2c²).* La evidencia que respalda esta recomendación es provista por los estudios de Riebe et al., 2007 y Wojcinski et al., 2011 referenciados por los autores de la guía.

2. Evaluaciones de metástasis:

- Los exámenes intensivos de laboratorio y diagnósticos como rayos X de tórax, gammagrafía ósea, CT, PET o RMN así como exámenes de sangre, de niveles séricos, exámenes bioquímicos o de marcadores tumorales, corresponden a exámenes diagnósticos y no de seguimiento de rutina estándar; estos exámenes están indicados únicamente en presencia de síntomas o hallazgos

⁴ Grado de evidencia B: Intervención recomendada o que "debería emplearse".

⁵ Nivel de evidencia 2c: Investigación de "outcomes" o de estudios ecológicos.

⁶ Consenso fuerte: más del 95 % de los votos a favor de la recomendación.

clínicos (Grado de recomendación A⁷; nivel de evidencia 1a⁸; consenso fuerte³). La evidencia que respalda esta recomendación es provista por los estudios de Rojas et al., 2005, Aguiar-Bujanda 2004, Bornhak 2007, Hayes et al., 2007, Rojas et al 2000 y las recomendaciones del Centro Nacional del Cáncer de Mama y Ovario de Australia (NBOCC por sus siglas en inglés).

3. Diagnósticos, Terapias y efectos secundarios de las terapias primarias y de largo plazo

- **Osteoporosis:** Se recomienda un examen de densidad ósea para las pacientes con tratamiento de inhibidores de aromataza, las cuales se encuentran en alto riesgo de desarrollar osteoporosis, así como pacientes premenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno o terapia hormonal y pacientes con menopausia prematura inducida por la quimioterapia. Este examen debe repetirse regularmente (sin especificar los intervalos de tiempo) independientemente del resultado y los factores de riesgo adicionales (Grado de recomendación B; nivel de evidencia: adoptado de GPC; por consenso⁹). La evidencia que respalda esta recomendación proviene de una adopción de las recomendaciones de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS por sus siglas en inglés) del 2016.



4. Varones con Cáncer de mama

- Los varones con cáncer de mama deben recibir al igual que las mujeres una evaluación por imágenes anual, sobre todo debido al riesgo incrementado de reincidencia de un Carcinoma contralateral.



5. Frecuencia de evaluaciones de seguimiento

- La guía es contundente en que las evaluaciones de seguimiento deben realizarse cada tres meses dentro de los primeros tres años, tras el término de la terapia primaria local. Posteriormente, sólo una vez cada seis meses durante el cuarto año y quinto año, y luego anualmente a partir del sexto año de seguimiento en adelante.
- Asimismo, los autores establecen debido a la actividad biológica específica de los carcinomas de mama, es recomendable considerar una fase de seguimiento de al menos diez años. Esta recomendación es respaldada por Khatcheressian et al., en su actualización de la guía ASCO del 2006.

Adicionalmente la guía contiene recomendaciones con respecto a aspectos psicológicos, sociales y de hábitos cotidianos (ej.: fumar, actividad física, auto-percepción de la imagen personal, entorno familiar, fatiga, dolor y neuropatías, infertilidad, sexualidad, bochornos) sin embargo, estas recomendaciones no son descritas en detalles ya que no consisten en intervenciones clínicas para el seguimiento de la paciente en la evaluación clínica oncológica.

⁷ Grado de evidencia A: Intervención de recomendación fuerte y que "debe emplearse".

⁸ Nivel de evidencia 1a: Revisiones sistemáticas de ECA homogéneos.

⁹ Por consenso: entre el 75 % y 95 % de los votos apoyaron la recomendación.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 – Breast Cancer Early Stage. Stages I and II

La guía de la Red comprensiva Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN por sus siglas en inglés) realizó una guía para pacientes en la cual se detallan las evaluaciones a seguir para los estadios I y II. A continuación, se indican los siguientes exámenes de seguimiento y bajo los siguientes intervalos de tiempo:

- Examen físico: de 1 a 4 veces al año durante los primeros cinco años después del tratamiento. De no encontrar nuevos hallazgos, repetir anualmente a partir del sexto año.
- Mamografía: De haber recibido terapia de radiación, empezar de 6 a 12 meses después del término de la terapia y repetir el examen cada 12 meses. De no haber recibido terapia de radiación realizar la mamografía cada 12 meses.
- Exámenes ginecológicos: se realizan sólo en el caso del uso de tamoxifeno y en caso el útero se encuentre intacto (cada 12 meses).
- Exámenes de densidad ósea: se realizan en caso de recibir inhibidores de aromatasa o tratamientos relacionados a la menopausia.



American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013 – Breast Cancer Follow-up and Management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Con respecto al seguimiento de cáncer de mama, la guía indica los siguientes exámenes de seguimiento y bajo los siguientes intervalos de tiempo:

- Examen físico: cada 3 a 6 meses durante los primeros tres años después de la terapia primaria, luego cada 6 a 12 meses durante los próximos dos años, y luego anualmente.
- El auto-examen en las mamas debe ser mensual.
- Las mujeres tratadas con terapia conservadora deben realizar su primera mamografía posterior al tratamiento no antes de los seis meses después de la radioterapia definitiva. Las mamografías posteriores se deben obtener cada 6 a 12 meses para la vigilancia de anormalidades. La mamografía debe realizarse anualmente si se logra la estabilidad de los hallazgos mamográficos después de finalización de la terapia localizada. Se recomienda un seguimiento regular de exámenes pélvicos; aquellas pacientes que reciben tamoxifeno están en mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. Se recomienda intervalos más prolongados de seguimiento para las mujeres con historia de histerectomía total y ooforectomía.



American Cancer Society (ACS) 2016 – American Cancer Society / American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline

La sociedad americana del cáncer realizó una guía especialmente dirigida a la población objetivo de nuestra pregunta de seguimiento las supervivientes de cáncer de mama. Las recomendaciones fueron elaboradas en un panel de expertos según la revisión sistemática de la literatura y cuentan con niveles de evidencia.

Con respecto al monitoreo de la recurrencia de la neoplasia, la guía indica lo siguiente:

- 1. Historia clínica y examen físico:** Se recomienda un seguimiento individualizado basado en edad, diagnóstico específico y protocolo de tratamiento recomendado por un equipo de oncólogos (nivel de evidencia 2A). Además, el paciente debe recibir un examen físico cada 3 a 6 meses durante los primeros tres años después de la terapia primaria, cada 6 a 12 meses después durante los siguientes dos años y luego anualmente.
- 2. De la mama o recurrencia local:** Se recomienda una mamografía anual de ambas mamas en mujeres que recibieron una mastectomía unilateral en la mama intacta y, en aquellas con lumpectomías, una mamografía anual de ambos senos (Nivel de evidencia 5 2A). No se recomienda una evaluación rutinaria con RMN de la mama a menos que el paciente cumpla con los criterios de alto riesgo para una mayor vigilancia del cáncer de mama según las pautas de ACS (Saslow 200721; nivel de evidencia 5 2A).
- 3. Tests de laboratorio e imágenes:** En consistencia con las pautas de las guías ASCO y NCCN, las pruebas de rutina como marcadores tumorales o estudios de imágenes (ej.: gammagrafía ósea, radiografía de tórax, tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada [CT], RMN, biomarcadores) no deben realizarse para fines de seguimiento, porque no han demostrado mejorar los resultados de supervivencia o CdV en pacientes asintomáticos. Por lo tanto, no se recomiendan pruebas de laboratorio o imágenes de rutina, excepto la mamografía si está indicado, para el seguimiento de la recurrencia de la enfermedad en ausencia de síntomas (Nivel de evidencia 5 2A).
- 4. Impacto de tratamientos endocrino, manejo de síntomas:** Se recomienda a los médicos de atención primaria informar a los pacientes sobre la adherencia a la terapia endocrina (antiestrógeno) adyuvante (nivel de evidencia 5 2A).
- 5. Tamizaje de neoplasias en el paciente promedio:** Se recomienda realizar un seguimiento de la recurrencia de otros tipos de cáncer, así como en la población general y proveer con exámenes ginecológicos anuales para mujeres postmenopáusicas que reciban terapias de modular de receptores selectivos de estrógeno.
- 6. Salud ósea:** Se recomienda una primera gammagrafía ósea para todos los pacientes post-menopáusicos y posteriormente cada dos años para pacientes recibiendo



inhibidores de aromatasa, tamoxifeno y/o agonistas de gonadotropina, mujeres que reciban quimioterapia inducida o con menopausia prematura (nivel de evidencia =0).

Adicionalmente la guía contiene recomendaciones con respecto a aspectos psicológicos, sociales y de hábitos cotidianos (ej.: fumar, actividad física, auto-percepción de la imagen personal, entorno familiar, fatiga, dolor y neuropatías, infertilidad, sexualidad, bochornos) sin embargo, estas recomendaciones no son descritas en detalles ya que no consisten en intervenciones clínicas para el seguimiento de la paciente en la evaluación clínica oncológica.



Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), 2017 – Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama

La Guía SEOM elaboró sus recomendaciones teniendo en cuenta un enfoque multidisciplinario y enfatizando la importancia de la coordinación entre la atención primaria y especializada. La guía no describe una metodología de búsqueda de estudios o revisión sistemática de la información, sin embargo, sus autores afirman que existen estudios *comparando la eficacia del seguimiento con pruebas radiológicas tales como radiografías, ecografías o gammagrafías óseas además de analítica con marcadores tumorales, frente al seguimiento en visitas en las que solo se realiza la anamnesis, la exploración mamaria y una mamografía anual*. Seguidamente los autores concluyen que no es útil la realización de pruebas radiológicas periódicas excepto la mamografía anual, además un médico o una enfermera puede realizar el seguimiento siempre que esté motivado y formado para atender las complicaciones o morbilidades que presentan las pacientes supervivientes de cáncer de mama.

Adicionalmente la guía propone las recomendaciones de seguimiento según la clasificación de riesgo de recurrencia, como se describe a continuación:

1) Bajo riesgo

Las pacientes de bajo riesgo corresponderían a las enfermas con un tumor invasivo hormonosensible con un tamaño menor de 2 cm (categoría pT1), sin afectación ganglionar (pN0), o bien aquellas que una plataforma genómica se categoriza como de bajo riesgo de recaída o bien se trate de un carcinoma intraductal sin riesgo familiar.

Estas pacientes deben ser seguidas cada 6 meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los primeros cinco años. Después del quinto año serán visitadas una vez al año por la AP y en el caso de dudas se mantendrá el contacto con la AE.

2) Riesgo intermedio

Las pacientes de riesgo intermedio corresponderían a pacientes con un tumor hormonosensible, con un tamaño tumoral entre 2 y 5 cm (categoría pT2) y/o afectación ganglionar mínima (micrometástasis o con metástasis entre 1-3 ganglios afectos – pNmic, pN1) o bien aquellas que una plataforma genómica categoriza a la paciente

como de riesgo intermedio. En este grupo también pueden ser incluidas aquellas pacientes que tras un tratamiento neoadyuvante presentan una remisión completa patológica a nivel local y axilar³³.

Estas pacientes deben ser seguidas cada cuatro meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los dos primeros años. Tras el segundo año continuará con visita compartida entre la AP y la AE cada seis meses hasta el quinto año, en que será visitada exclusivamente por la AP una vez al año facilitando en caso de duda el acceso rápido a la AE.



3) Alto Riesgo

Las pacientes de alto riesgo corresponderían a las enfermas con tumores de tipo triple negativo o aquellas con tumores HER2+, aquellas que tienen una afectación ganglionar en más de tres ganglios o bien que han recibido tratamiento neoadyuvante o tratamiento primario sistémico y se detectó una persistencia de enfermedad tumoral. También se consideran en esta categoría a aquellas en las que una plataforma genómica las ha valorado como pacientes de alto riesgo.



Estas enfermas deben ser seguidas cada 4 - 6 meses de forma compartida entre la AE y la AP durante los cinco primeros años. Tras el quinto año continuará con visitas anuales compartidas entre la AP y la AE, hasta el décimo año. A partir de entonces será visitada exclusivamente por la AP una vez al año facilitando en caso de duda el acceso rápido a la AE.



El seguimiento de las mujeres supervivientes de cáncer de mama debe incluir:

- Una anamnesis dirigida a descartar signos de alarma de recaída o presencia de secuelas o co-morbilidades o segundas neoplasias.
- Una exploración física que incluya exploración mamaria y de las regiones ganglionares adyacentes.
- Una mamografía anual bilateral en dos proyecciones, tanto si se ha realizado un tratamiento quirúrgico conservador de la mama como si se ha realizado una reconstrucción en el caso de mastectomía.
- El control anual se mantendrá a lo largo de toda la vida, porque estas pacientes, a diferencia de la población sana que se somete a mamografías bianuales en las campañas de cribado, tienen una probabilidad de desarrollar una recidiva local o un segundo tumor del 5 – 10 % en los 10 años siguientes al tratamiento, y este exceso de riesgo se mantiene durante toda su vida.
- El estudio mamográfico puede ser efectuado en el ámbito de la AP, o bien con la ayuda de Ginecología.

V. DISCUSIÓN

Según la revisión de las GPC y la opinión de los especialistas en oncología mencionados en la autoría del presente Dictamen, se puede concluir que las recomendaciones de seguimiento de pacientes sobrevivientes con cáncer de mama para el EC III son las mismas que para los EC I y II. Es decir, las GPC, no elaboraron sus recomendaciones en base a los EC, ni hay una diferencia en el tiempo o tipo de seguimiento según dicho EC. Se encontró una única guía (SEOM 2017), la cual elaboró sus pautas según el tipo de riesgo de recurrencia en que se encontraba la paciente; sin embargo, no queda claro a que categoría de riesgo pertenecería el EC III en la clasificación de esta guía.

Adicionalmente, de la revisión de GPC, es evidente que los retos y limitaciones de las recomendaciones para nuestro contexto nacional siguen siendo los mismos en todos los EC del cáncer de mama. El tiempo de seguimiento post-terapia hormonal varía generalmente en un rango entre los 3 a 5 años, sin embargo, no existe un conceso definitivo, ni tampoco una referencia de estudios científicos que hayan determinado estos tiempos de seguimiento en base a resultados evaluados. Asimismo, la definición del término seguimiento tampoco se encuentra estandarizada en todos los contextos a nivel internacional; es decir, algunos incluyen el tiempo de la terapia hormonal como parte del seguimiento y otros lo definen a partir del término de la terapia hormonal en adelante. Tampoco está claro en ninguna GPC, cuales son las acciones a realizar culminados los 3 - 5 años de seguimiento en una paciente que ha logrado permanecer libre de enfermedad. La dificultad de establecer un punto de corte se encuentra en el riesgo de dar de alta (i.e. detener el seguimiento) a una paciente después de un tiempo determinado de seguimiento pero que ésta vuelva a hacer enfermedad y no sea detectada inmediatamente. Algunos estudios encontrados (Bosco et al., 2009 y Pan et al., 2017) exploraron un posible punto de corte el cual fue discutido previamente en el et al., 2017) exploraron un posible punto de corte el cual fue discutido previamente en el Dictamen de Recomendación de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-IETSI-ESSALUD-2017, seguimiento en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama EC I.

Sin embargo, la única recomendación clara, fue la que determina que los exámenes de laboratorio y diagnósticos (rayos X de tórax, gammagrafía ósea, CT, PET o RMN, exámenes de sangre, de niveles séricos, exámenes bioquímicos o de marcadores tumorales) están indicados únicamente en presencia de síntomas o hallazgos clínicos y no corresponden a exámenes de seguimiento de rutina estándar. De la búsqueda específica realizada de estudios que hayan evaluado la eficacia de las pruebas de rutina (ej.: tests de laboratorio, imágenes, y marcadores tumorales) en el seguimiento de la recurrencia del cáncer de mama. Esta búsqueda no reveló ningún estudio que apoye el uso de dichos exámenes de laboratorio y diagnósticos como parte del seguimiento de cáncer de mama.

Tomando en cuenta toda la literatura revisada sobre el seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de mama estadio III que muestra la falta de evidencia sólida,



se convocó a expertos en el campo para que dieran sus opiniones con respecto a qué procesos de seguimiento se deberían adoptar en EsSalud para estos pacientes; en base a la experiencia clínica que ellos tienen en la institución y la evaluación de los resultados de la búsqueda bibliográfica. Así, luego de tres reuniones de trabajo se consensuó una serie de recomendaciones que están alineadas con la evidencia encontrada y que podrían ser aplicadas en EsSalud, las que fueron esquematizadas en el Anexo 1 de este documento.



VI. CONCLUSIONES

- Existe la necesidad de contar con pautas y recomendaciones estandarizadas a nivel nacional, respaldadas por evidencia científica, para el seguimiento de pacientes que hayan padecido cáncer de mama y se encuentren actualmente libres de enfermedad.
- En el presente Dictamen Preliminar se realizó una búsqueda sistemática de recomendaciones en GPC, así como políticas de cobertura de gobiernos extranjeros con respecto al seguimiento en cáncer de mama, empezando por la etapa temprana o EC III.
- Tras la búsqueda, se seleccionaron 5 guías de práctica clínica, cuyas recomendaciones presentaron retos y limitaciones bajo nuestro contexto nacional en EsSalud. No se encontraron guías que establezcan recomendaciones por estadios de cáncer de mama (ej.: EC I, II o III). Las guías, hablan de un seguimiento de la neoplasia en general independientemente del estadio clínico.
- En resumen, la revisión de la evidencia científica denota una alta variabilidad en recomendaciones en los documentos revisados. Consecuentemente, junto con un grupo de expertos en oncología en base a su experiencia clínica y los hallazgos de la literatura revisada se consensuaron una serie de recomendaciones que se describen en el Anexo 1.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI, toma esto como una oportunidad importante para generar una propuesta que estandarice los procesos de seguimiento en pacientes sobrevivientes al cáncer de mama estadio III de EsSalud; esto disminuiría la variabilidad en la práctica clínica, con la consecuente disminución de exposición a pacientes a procedimientos innecesarios y contribuiría al uso eficiente y racional de los recursos de la institución.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bosco, J., Lash, T., Prout, M., Buist, D. S., Geiger, A. M., Wei, F., & Silliman, R. A. (18 de Noviembre de 2009). Breast cancer recurrence in older women five to ten years after diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(11), págs. 2979-2983.
- Breastcancer.org. (11 de Mayo de 2016). *Risk of developing Breast Cancer*. Obtenido de http://www.breastcancer.org/symptoms/understand_bc/risk/understanding
- Davis, C., Naci, H., Gurpinar, E., Poplavska, E., Pinto, A., & Aggarwal, A. (2017). Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *British Medical Journal*, 359. doi:10.1136/bmj.j4530
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). (Agosto de 2017). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Konsultationsfassung 0.4.1. Recuperado el 15 de Noviembre de 2017, de <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Mammakarzinom.67.0.html>
- National Cancer Institute (NCI). (s.f.). *National Dictionary of Cancer Terms*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=44782>
- National Cancer Institute. (6 de Noviembre de 2006). *Cancer Survivorship Research*. Recuperado el 20 de Noviembre de 2017, de Division of Cancer Control and Population Sciences: <http://cancercontrol.cancer.gov/ocs/definitions.html>
- Renton, J. P., Twelves, C. J., & Yuille, F. A. (Junio de 2002). Follow-up in women with breast cancer. the patients' perspective. *Breast*, 11(3), págs. 257-61.
- Riebe, E., Günther, K., Schulz, K., & Köhler, G. (2007). Recurrent disease after breast preserving therapy (BPT) and radiation therapy for breast cancer- diagnostic yield of palpation, mammography and ultrasonography. *Ultraschall Medizin*, 28(4), págs. 394-400.
- Wojcinski, S., Farrokh, A., Hille, U., & Hirschauer, E. (Febrero de 2011). Optimizing breast cancer follow-up: diagnostic value and costs of additional routine breast ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology*, 37(2), págs. 198-206.



ANEXO 1: RECOMENDACIONES DEL PROCESO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES A CÁNCER DE MAMA EC III.

Las siguientes recomendaciones/pautas están dirigidas a los médicos especialistas que participan en el seguimiento de pacientes sobrevivientes al cáncer de mama en los hospitales del tercer nivel de EsSalud del ámbito nacional:



Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes en seguimiento de recurrencia de cáncer de mama que hayan culminado la terapia primaria ¹⁰ y se encuentren libres de enfermedad*
Grupo etario	Mayores de 18 años
Tiempo que se recomienda seguir al paciente	10 años – pacientes triple negativo y HER2 positivo 20 años – pacientes luminales
Recomendaciones	<p>El seguimiento de los pacientes con cáncer de mama libres de enfermedad es igual para todos los EC (I, II y III), por lo que las recomendaciones según la evidencia evaluada son las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se recomienda realizar un examen físico¹¹ cada 3 a 6 meses durante los primeros 3 años, cada 6 a 12 meses después durante los siguientes 2 años y luego anualmente. 2. La mamografía de seguimiento debe realizarse al año después de la primera mamografía de diagnóstico. Se recomienda realizar una mamografía anual durante los primeros cinco años. 3. La ecografía es complementaria a la mamografía anual de seguimiento según hallazgos radiológicos. 4. Se recomienda examen de densidad ósea en pacientes que reciben inhibidores de aromataasa. 5. No están recomendados los exámenes diagnósticos de rutina tales como exámenes de laboratorio y diagnósticos como gammagrafía ósea, PET-CT, RMN, exámenes de hematología y bioquímica o de marcadores tumorales. 6. Se recomienda un seguimiento anual de exámenes pélvicos en aquellas pacientes que reciben tamoxifeno que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

*Solo se considera en este proceso a los pacientes que ya terminaron su tratamiento oncológico y están asintomáticos del cáncer de mama estadio III. En caso de presentar síntomas, se debe iniciar el proceso diagnóstico según protocolo institucional. Se exceptúan aquellos pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento de supresión hormonal, quienes deben ser seguidos con una evaluación bioquímica.

¹⁰ Terapia primaria para enfermedad locoregional (incluye quimioterapia, cirugía, biológicos y radioterapia).

¹¹ El examen físico debe ser realizado por un médico especialista en oncología.